

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-176116

(43)Date of publication of application : 08.07.1997

(51)Int.Cl.

C07D209/08
 A61K 31/38
 A61K 31/40
 A61K 31/415
 A61K 31/435
 C07D209/12
 C07D233/56
 C07D235/08
 C07D333/54
 C07D471/04
 C07D495/04

(21)Application number : 07-340181

(71)Applicant : TORAY IND INC

(22)Date of filing : 27.12.1995

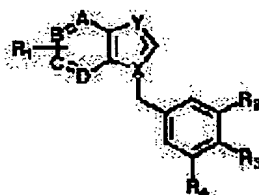
(72)Inventor : SAITO TSUNEO
 TAKAHASHI TOSHIYA
 KAWABE NORIO
 MORIYA YOSHIKO
 TANAKA TOSHIKI

(54) HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND ITS PHARMACEUTICAL USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a heterocyclic derivative effective for suppressing the expression of adhesive molecule and useful as an agent such as antiinflammatory agent, antirheumatic agent and antiallergic agent.

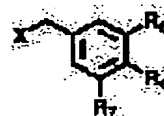
SOLUTION: This heterocyclic derivative is expressed by the formula I (A, B, C and D are each independently N or C; X is N or C; Y is N or C when X is N or Y is H, a 1-4C alkyl, etc., when X is C; R1 is H, amino, etc.; R2, R3 and R4 are each independently H, OH, etc.), e.g. 3-(3,4-dihydroxybenzyl) benzo[b]thiophene. The compound of the formula I can be produced by reacting a heterocyclic compound of the formula II with a benzyl halide of the formula III having protected functional groups in the presence of a base (e.g. sodium hydride) at a temperature between 0° C and the boiling point of the solvent or solvent mixture for 10min to several days.



I



II



III

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-176116

(43)公開日 平成9年(1997)7月8日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/08			C 0 7 D 209/08	
A 6 1 K 31/38	ABG		A 6 1 K 31/38	ABG
31/40	ABE		31/40	ABE
31/415	ABF		31/415	ABF
31/435	ABC		31/435	ABC
審査請求 未請求 請求項の数7 OL (全 12 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平7-340181

(22)出願日 平成7年(1995)12月27日

(71)出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72)発明者 齊藤 常雄

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

(72)発明者 高橋 俊也

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

(72)発明者 川辺 紀雄

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

最終頁に続く

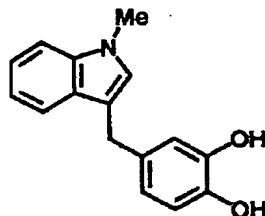
(54)【発明の名称】 複素環誘導体およびその医薬用途

(57)【要約】

【課題】 抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗アレルギー薬な
どの医薬として有用な新規化合物を提供することを目的
とする。

【解決手段】 下記式

【化1】

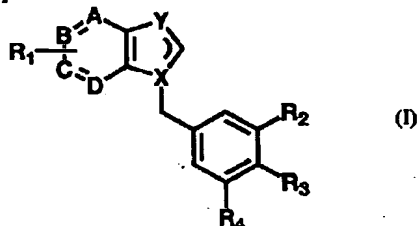


に代表される複素環誘導体およびその医薬用途。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

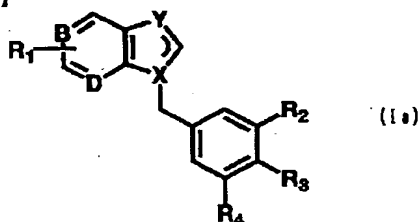
【化 1】



【式中、A、B、C、Dはそれぞれ独立して窒素原子あるいは炭素原子を表し、Xは、窒素原子あるいは炭素原子を表し、YはXが窒素原子のとき、窒素原子あるいは炭素原子を表し、Xが炭素原子のとき、水素、炭素数1～4のアルキル基、炭素数6～15のアリール基、もしくは炭素7～16のアリールアルキル基を有する窒素原子、硫黄原子、あるいは酸素原子を表し、R₁は水素、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数6～15のアリール基、もしくは炭素7～16のアリールアルキル基を有する置換アミノ基、チオール基、あるいは水酸基を表し、R₂、R₃、R₄はそれぞれ独立して水素、水酸基、アミノ基、あるいはチオール基を表す】で表される複素環誘導体およびその薬理的に許容できる塩。

【請求項 2】 一般式 (I a)

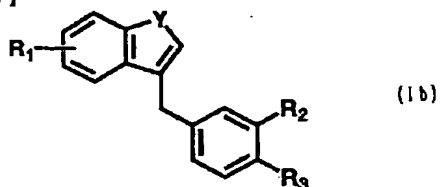
【化 2】



【式中、B、D、X、Y、R₁、R₂、R₃、およびR₄は前記定義に同じ】で表される請求項 1 記載の複素環誘導体およびその薬理的に許容できる塩。

【請求項 3】 一般式 (I b)

【化 3】



【式中、Yは水素、炭素数1～4のアルキル基を有する窒素原子、硫黄原子、あるいは酸素原子を表し、R₁は水素、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基を有するアルキルアミノ基、チオール基、あるいは水酸基を表し、R₂、R₃は前記定義に同じ】で表される請求項 1 記載の複素環誘導体およびその薬理的に許容できる塩。

【請求項 4】 請求項 1～3 記載の複素環誘導体あるい

はその薬理的に許容できる塩からなる医薬。

【請求項 5】 請求項 1～3 記載の複素環誘導体あるいはその薬理的に許容できる塩を有効成分とする抗炎症薬。

【請求項 6】 請求項 1～3 記載の複素環誘導体あるいはその薬理的に許容できる塩を有効成分とする抗アレルギー薬。

【請求項 7】 請求項 1～3 記載の複素環誘導体あるいはその薬理的に許容できる塩を有効成分とする抗リウマチ薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規な複素環誘導体およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】抗炎症薬としてこれまでに種々の非ステロイド性抗炎症薬とよばれる薬剤が見いだされている。しかし、これら非ステロイド性抗炎症薬の主作用はシクロオキシゲナーゼを阻害することによるプロスタグランジン類の合成阻害である。非ステロイド性抗炎症薬はプロスタグランジン類の合成阻害により、ブラジキニンなどの起炎あるいは発痛物質に対するプロスタグランジン類の増強効果を消失させ抗炎症ならびに鎮痛効果を発現する。従って炎症に対して間接的に作用するため急性炎症には効果があるものの、慢性関節リウマチ等の慢性炎症に対しその進展を防ぐ効果を有していない。また非ステロイド性抗炎症薬は長期間の投与により、副作用として胃腸障害が高頻度で発症し、そのほかにも腎や造血系に対する障害をもたらすことが知られている。したがって炎症の本質的改善効果を有し、副作用のない新規な作用メカニズムをもつ抗炎症薬が求められている。

【0003】炎症反応では、白血球が血管中から血管壁に存在する血管内皮細胞の隙間を通り抜け血管外へと浸潤し炎症局所へ遊走する。血管中の白血球が血管外に浸潤する際、まず白血球は血管内皮細胞に接着しその後血管内皮細胞の隙間を通して血管外に浸潤する。この白血球と血管内皮細胞の接着に関わっているのが白血球および血管内皮細胞の表面に発現している接着分子といわれる蛋白質分子群である。従って炎症反応ではこの接着分子を介した血管内皮細胞と白血球の接着が鍵反応である。すなわちこの接着を阻害することができれば炎症を抑えることができると考えられる。

【0004】炎症が起こっているときには血管内皮細胞は活性化されておりその表面に発現するインターセルラードヒージョンモレキュラー-1 (ICAM-1)、ヴァスキュラーセルアドヒージョンモレキュラー-1 (VCAM-1)などの接着分子の発現量は増加する。この発現した接着分子が白血球の血管外へ浸潤に関わるので血管内皮細胞からの接着分子発現を抑制すれば、炎症の鍵反応を阻害することになる。

【0005】血管内皮細胞からの接着分子の発現を抑制する化合物としてこれまでに、3-デアザアデノシン (C.H. Jurgensen 等, J. Immunol., 144, 653 (1990); R. Shanker等, J. Biol. Chem., 267, 9376 (1992))、スタウロスポリンやH-7 (T.A. Lane等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 172, 1273 (1990))、FK506 (J. Liversidge等, Transplant. Proc., 23, 3339 (1991)) などが知られている。しかしながら3-デアザアデノシンは核酸誘導体でありS-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ阻害などの作用 (T.P. Zimmerman 等, J. Biol. Chem., 259, 1122 (1984))、スタウロスポリンやH-7はプロテインキナーゼC阻害作用、FK506は免疫抑制作用を有しており、これら接着分子発現抑制作用以外の他の生理活性によって、抗炎症効果以外の作用も発現する化合物である。

【0006】これまでに接着分子発現抑制を主作用とした抗炎症薬は知られていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従来抗炎症薬として用いられている非ステロイド性抗炎症薬は炎症に対し間接的に作用し急性炎症には効果があるものの、慢性炎症では病態の本質的改善作用を持たず、また副作用として高頻度で発症する胃腸障害や腎や造血系に対する障害が起こるという問題があった。

【0008】一方、これまで接着分子発現抑制作用を有することが報告されている3-デアザアデノシンはS-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ阻害などの作用を持っており、接着分子発現抑制作用だけでなく他の生理活性を有し、抗炎症効果以外の作用も発現する。

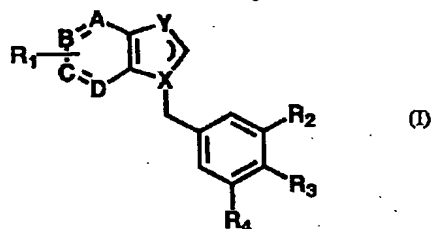
【0009】本発明者らは白血球と血管内皮細胞の接着阻害がこれまでの非ステロイド性抗炎症薬に代わる新規抗炎症薬の作用メカニズムとなると考えた。そして3-デアザアデノシンのもつ接着分子発現阻害作用に着目し、その接着分子発現阻害作用を選択的に発現する化合物の探索を行ってきた。

【0010】本発明の目的は接着分子発現抑制作用を有し、選択的に抗炎症作用を発現する薬剤として有用な新規化合物を提供するものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ヒドロキシベンジル基を有する一般式 (I) で表される複素環化合物が、接着分子発現抑制作用を有しこれが抗炎症作用につながることを見いだした。すなわち本発明は、一般式 (I)

【化4】



【式中、Xは、窒素原子あるいは炭素原子を表し、YはXが窒素原子のとき、窒素原子あるいは炭素原子を表し、Xが炭素原子のとき、水素、炭素数1~4のアルキル基、炭素数6~15のアリール基、もしくは炭素7~16のアリールアルキル基を有する窒素原子、硫黄原子、あるいは酸素原子を表し、R₁は水素、アミノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数6~15のアリール基、もしくは炭素7~16のアリールアルキル基を有する置換アミノ基、チオール基、あるいは水酸基を表し、R₂、R₃、R₄はそれぞれ独立して水素、水酸基、アミノ基、あるいはチオール基を表す】で表される複素環誘導体およびその薬理的に許容できる塩であり、該誘導体を有効成分とする抗炎症薬、抗アレルギー薬、抗リウマチ薬に関するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】置換基Yとして用いられる窒素原子の有する炭素数1~4のアルキル基は、直鎖でも分岐鎖のアルキル基でも良く、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、などが挙げられる。またアリール基は好ましくは炭素数6~15であり、フェニル、置換フェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリールアルキル基は好ましくは炭素数7~16でありベンジル、置換ベンジルなどが挙げられる。

【0013】置換基R₁として用いられる炭素数1~4のアルキル基は、直鎖でも分岐鎖のアルキル基でも良く、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチルなどが挙げられる。

【0014】式 (I) の化合物はR₁が水酸基、アミノ基、あるいは置換アミノ基の場合互変異性体で存在することができ、本発明は式 (I) の化合物の互変異性体ならびに式 (I) の化合物に関するものである。

【0015】式 (I) は薬理的に許容される酸付加体あるいは水酸基から導かれる陰イオン種と薬理的に許容される陽イオンの塩でも良い。この場合薬理的に許容される酸としては、鉱酸、たとえば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、ならびに有機酸、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、およびメタンスルホン酸、アリールスルホン酸、たとえばp-トルエンスルホン酸が含まれる。

【0016】陽イオンは金属陽イオン、アンモニウムイオン NH_4^+ （ただし、Lは水素または炭素数1～7の直鎖あるいは分岐鎖のアルキル基である）をさし、特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなど、およびアルカリ土類金属類、例えばマグネシウム、カルシウムなどの陽イオンである。しかし、他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄などの陽イオンも本発明に含まれる。アンモニウムイオンとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プルピルアミン、ジプロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、

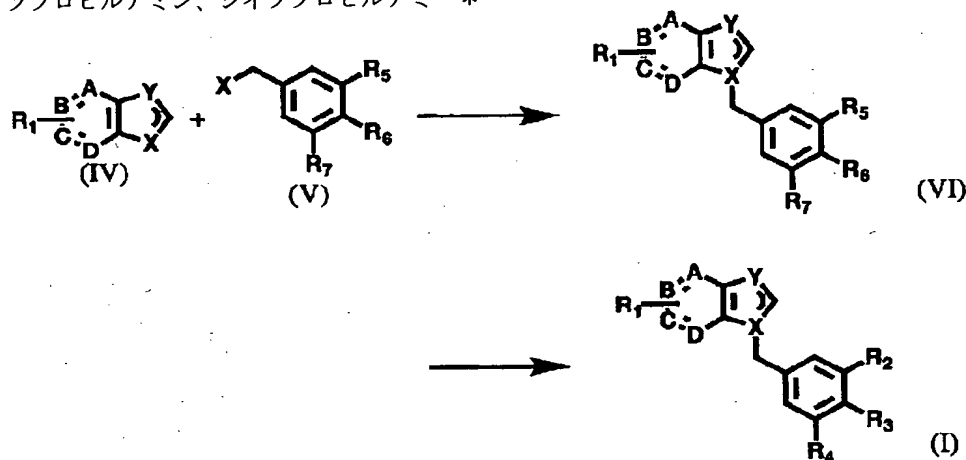
10

*

*ン、ブチルアミン、ジブチルアミン、イソブチルアミン、 t -ブチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、などのアンモニウムイオンおよびテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムなどが挙げられる。なかでもナトリウム、カリウム、アンモニア、アルキルアミンの陽イオンが好ましい。

【0017】本発明の複素環誘導体は、当該分野における次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【化5】



【0018】使用される出発物質は複素環(IV)（ここでA、B、C、D、R₁は前記定義と同じ）および官能基が保護されたベンジルハライド(V)（ここでR₅、R₆、R₇はそれぞれ独立して水素原子、あるいは、保護基たとえばメチル基、置換メチル基、ベンジル基、置換ベンジル基で保護された水酸基、アミノ基、チオール基）である。この複素環(IV)とベンジルハライド(V)を塩基、たとえば水素化ナトリウム、グリニャール試薬、アルキルリチウム、あるいはルイス酸たとえば塩化亜鉛を用いて反応させ化合物(VI)としたのち、官能基の保護基の脱保護をたとえば酸加水分解反応あるいは水素添加反応で行い複素環誘導体(I)とする。

30

【0019】反応温度および反応時間は使用される試薬によって変わる。たとえば反応温度は0℃と溶媒あるいは溶媒混合物の沸点との間であり、反応時間は10分から数日の間で選択される。

40

【0020】炎症反応では、血管中を流れる白血球が血管内皮細胞に接着したのち、血管壁を通り抜け血管外へと浸潤し炎症局所へ遊走する。この白血球と血管内皮細胞の接着は白血球および血管内皮細胞の表面に発現する接着分子と呼ばれる蛋白質分子を介して行われる。白血球と血管内皮細胞の接着ではまず、白血球が血管内皮細胞の上を転がるローリングという現象が起こりその後白血球と血管内皮細胞の強い接着が起こる。血管内皮細胞

50

胞上に発現するICAM-1あるいはVCAM-1などはこの接着に関わる接着分子であり、リウマチなどの炎症時にはICAM-1あるいはVCAM-1などの発現量は増加しており、接着分子を介して接着が起こり白血球が炎症局所に次々と浸潤する。このように白血球と血管内皮細胞の接着は炎症反応のキーステップである。従ってこの接着を阻害することができれば、炎症反応を抑えることができると考えられる。

【0021】本発明の化合物は炎症に関わる血管内皮細胞上の接着分子の発現を抑制する活性を有しており、白血球の血管内皮細胞への接着を阻害する。

【0022】血管内皮細胞上の接着分子の発現抑制能は培養したヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞をサイトカインなどの刺激剤、たとえばIL-1、IL-4、TNF α などにより発現する接着分子、たとえばICAM-1、VCAM-1などの発現量の増加に対する抑制能により示すことができる。接着分子の発現量はたとえば1次抗体として抗接着分子抗体を、2次抗体としてFITCラベル化抗IgG抗体を反応させた後、間接蛍光抗体法にて測定することができる。

【0023】炎症反応においては活性化された血管内皮細胞は接着分子を発現するとともに、ケモカインたとえばIL-8を産生する。このケモカインは好中球や他の白血球の遊走活性を有し炎症反応に関与する。従って、ケモ

カイン産生を抑制することも抗炎症作用に関わる。本発明の化合物は血管内皮細胞からのケモカイン産生抑制作用を有する。

【0024】本発明の化合物の抗炎症剤としての活性は、たとえばネズミのような動物に対して一般に炎症を惹起することが知られている刺激剤によりもたらされる浮腫の抑制効果を測定することにより示すことができる。刺激剤としては例えばアラキドン酸、ホルボーリミリストートアセテート、キシレン、カプサイシン、カキナーナ、オキサゾロン、ジニトロフルオロベンゼンなどである。

【0025】本発明の化合物の対象とする疾患は、炎症性疾患、アレルギー性疾患、疼痛性疾患である。例えば、(慢性)関節リウマチ、リウマチ様多発関節炎、変形性関節症腰痛症、腱・腱鞘炎、骨関節炎、筋肉痛、神経痛、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬、糸球体腎炎、紅斑性狼瘡、硬皮症、喘息、手術後・外傷後の炎症・腫脹、虚血再灌流傷害、Adult respiratory distress syndrome などの治療・予防活性の優れた薬剤の提供にある。

【0026】本発明の複素環誘導体を、先に述べた本発明の用途に用いる場合、そのまましくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤、溶剤、外用基材などと混合した医薬組成物として使用に供される。担体、賦形剤としては例えばデンプン類、セルロース類、ラクトース、白糖、ブドウ糖、マンニトール、デキストリン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、アラビアゴム、トラガントゴム、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどがあげられ、溶剤、外用基材としては例えば注射用水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、エタノール、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油、リン脂質、グリセリン、白色ワセリン、プラスチック、ポリスチレングリコール4000、ステアリアルアルコール、精製ラノリン、流動パラフィン、シリコンゴム、アクリル酸ポリマー、カカオ脂、ウィテプゾルなどがあげられる。投与は、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与、注射剤、軟膏剤、テープ剤、スプレー剤、エアゾール剤、坐剤などの非経口投与のいずれであってもよい。

【0027】投与量は、投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、約0.1mg~5g程度、好ましくは1mg~1g程度であり、これを1日1~数回に分けて、経口あるいは非経口投与する。

【0028】

【実施例】以下実施例により本発明を詳細に説明する。尚、次の実施例は本発明を説明するために挙げるものであって、本発明を制限するものではない。

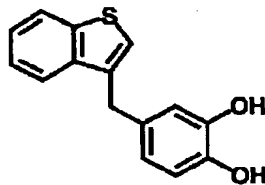
【0029】実施例1

3- (3, 4- ジヒドロキシベンジル) ベンゾ [b] チ

オフエン

上記化合物 (1) を下記方法により合成した。

【化6】



(1)

- 10 【0030】 (a) 3- (3, 4- ジメトキシベンジル) ベンゾ [b] チオフエンの合成
塩化亜鉛0.34g (2.5mmol) を減圧下加熱乾燥した後、ベンゾ [b] チオフエン1.67g (12.5mmol) のクロロホルム溶液 (9ml) を加え、これに 3, 4- ジメトキシベンジルクロリド 1.87g (10mmol) のクロロホルム溶液 (9ml) を滴下した。溶液を4時間加熱還流した後、1N塩酸を加え反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=97/3 → 95/5) で精製した。さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、3- (3, 4- ジメトキシベンジル) ベンゾ [b] チオフエン782.3mg (0.849mmol) を得た。収率28%

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 3.82(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.14(s, 2H), 6.78-6.83(m, 3H), 6.99(s, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.69-7.73(m, 1H), 7.83-7.87(m, 1H).

- 20 【0031】 (b) 3- (3, 4- ジヒドロキシベンジル) ベンゾ [b] チオフエンの合成
3- (3, 4- ジメトキシベンジル) ベンゾ [b] チオフエン300mg (1.05mmol) の酢酸 (10ml) -48 % 臭化水素酸 (3ml) 混合溶液を3.25時間加熱還流した。溶液を冷却し蒸留水を加えエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=95/5 → 85/15) で精製し、さらにローバーカラム (LiChroprep, Bタイプ) (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製した。活性炭処理し、ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶して3- (3, 4- ジヒドロキシベンジル) ベンゾ [b] チオフエン216mg (0.842mmol) を得た。収率80%。

【0032】 mp: 52-54 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 4.06(s, 2H), 5.22(brs, 2H), 6.68-6.82(m, 3H), 7.01(s, 1H), 7.29-7.36(m, 2H), 7.64-7.69(m, 1H), 7.82-7.88(m, 1H).

IR (cm⁻¹): 1520, 1446, 1282, 1261, 1110, 766.

MS (EI): 256.

元素分析 (C₁₅ H₁₂ O₂ Sとして)

計算値 (%): C 70.29 H 4.72

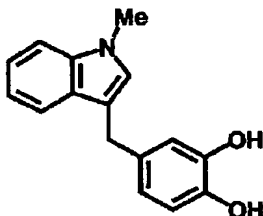
測定値 (%): C 72.45 H 4.50

【0033】実施例2

3- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) - 1-メチルインドール

上記化合物(2)を下記方法により合成した。

【化7】



(2)

【0034】(a) 3- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) インドールの合成

氷冷下インドール898mg(7.67mmol)のベンゼン溶液(15ml)にエチルマグネシウムブロミド(THF溶液)9.1ml(0.93N, 8.4mmol)を加え10分攪拌した溶液に3, 4-ジベンジルオキシベンジルクロリド2.00g(5.90mmol)のベンゼン溶液(10ml)を加え20時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=19/1)で精製した。さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、3- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) インドール773mg(1.84mmol)を得た。収率31%

¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 4.00(s, 2H), 5.09(s, 2H), 5.12(s, 2H), 6.60-7.50(m, 18H).

【0035】(b) 3- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) - 1-メチルインドールの合成

水素化ナトリウム21mg(0.524mmol)のTHF懸濁液(1ml)に3- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) インドール200mg(0.477mmol)のDMF溶液(4ml)を滴下し1時間攪拌した。ヨウ化メチル29.7μl(0.477mmol)を加え、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=19/1)で精製して3- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) - 1-メチルインドール146mg(0.337mmol)を得た。収率71%

¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 3.70(s, 3H), 3.98(s, 2H), 5.09(s, 2H), 5.12(s, 2H), 6.64(s, 1H), 6.76-6.99(m, 3H), 7.04-7.08(m, 1H), 7.18-7.48(m, 12H).

【0036】(c) 3- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) - 1-メチルインドールの合成

3- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) - 1-メチルインドール143mg(0.329mmol)をエタノール3ml、酢酸エチル1.5mlに溶解しパラジウム炭素存在下1時間常圧で水素添加した。反応溶液をろ過し、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/

酢酸エチル=8/2 →10/3)で精製した後、ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶して3- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) - 1-メチルインドール41.6mg(0.164mmol)を得た。収率50%。

【0037】mp: 96.6-100.5°C.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 3.73(s, 3H), 3.99(s, 2H), 4.89(s, 1H), 4.93(s, 1H), 6.69-6.79(m, 4H), 7.06(dt, J=1.0, 7.6Hz, 1H), 7.21(dt, J=1.0, 7.6Hz, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.49(d, J=7.8Hz, 1H).

IR(cm⁻¹): 1520, 1284, 741.

MS(EI): 253.

元素分析(C₁₆H₁₅NO₂として)

計算値(%): C75.87 H5.97 N5.53

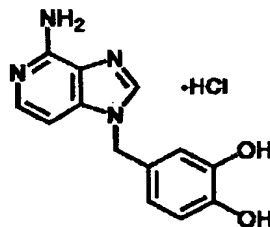
測定値(%): C76.06 H5.83 N5.75

【0038】実施例3

4-アミノ-1- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン塩酸塩

上記化合物(3)を下記方法により合成した。

【化8】



(3)

【0039】(a) 4-アミノ-1- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジンの合成

水素化ナトリウム107mg(2.66mmol)のTHF懸濁液(3ml)に4-アミノイミダゾ [4,5-c] ピリジン2塩酸塩184mg(0.888mmol)のDMF溶液を滴下し1時間攪拌した。3, 4-ジベンジルオキシベンジルクロリド301mg(0.888mmol)を加え、19時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=98/2)で精製した。さらにクロロホルム-ヘキサンから再結晶し、4-アミノ-1- (3, 4-ジベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン183mg(0.418mmol)を得た。収率47%。

【0040】¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 5.08(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.54(d, J=5.9Hz, 1H), 6.67-6.73(m, 2H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 7.26-7.44(m, 10H), 7.69(s, 1H), 7.80(d, J=5.9Hz, 1H). IR(cm⁻¹): 1651, 1605, 1518, 1481, 1270, 737.

【0041】(b) 4-アミノ-1- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン塩酸塩の合成

4-アミノ-1- (3, 4-ジベンジルオキシベンジ

ル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン130mg (0.298mmol) をメタノール7ml、6N塩酸5ml、アセトン5mlに溶解しパラジウム炭素存在下1時間常圧で水素添加した。反応溶液をろ過し、溶媒を留去して得られた残渣を活性炭処理した後、メタノール-エーテルから再結晶して4-アミノ-1- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン41.6mg (0.164mmol) を得た。収率87%。

【0042】 mp: 187-190 °C.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 5.00 (brs, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.65 (dd, J=1.9, 7.8Hz, 1H), 6.70-6.73 (m, 2H), 7.19 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).

IR (cm⁻¹): 1698, 1632, 1292, 1270, 1195, 590.

MS (FAB): 257 (M+1).

元素分析 (C₁₃ H₁₃ N₄ O₂ Clとして)

計算値 (%): C 53.34 H 4.47 N 19.14

測定値 (%): C 53.01 H 4.73 N 18.87

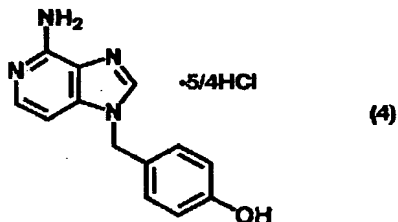
【0043】 実施例4

4-アミノ-1- (4-ヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン 20

【化9】

上記化合物 (4) を下記方法により合成した。

【化9】



【0044】 (a) 4-アミノ-1- (4-ベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジンの合成

実施例3 (a) と同様の方法により、4-アミノイミダゾ [4,5-c] ピリジン2塩酸塩200mg (0.965mmol) と4-ベンジルオキシベンジルクロリド225mg (0.965mmol) より4-アミノ-1- (4-ベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン73mg (0.221mmol) を得た。収率23%

¹H NMR (90MHz, CDCl₃, δ): 5.05 (s, 2H), 5.16 (brs, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.65 (d, J=6Hz, 1H), 6.87-7.50 (m, 9H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (d, J=6Hz, 1H).

IR (cm⁻¹): 1630, 1516, 1485, 1450, 1369, 1241, 1176, 1042, 741.

【0045】 (b) 4-アミノ-1- (4-ヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン5/4 塩酸塩の合成

実施例3 (b) と同様の方法により4-アミノ-1- (4-ベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン46mg (0.139mmol) より4-アミノ-1- (4-ヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン5/4 塩

酸塩35.7mg (0.124mmol) を得た。収率90%。

【0046】 mp: 212-214 °C.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 5.42 (s, 2H), 6.75 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.72 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.62 (brs, 1H), 13.31 (brs, 1H).

IR (cm⁻¹): 1688, 1632, 1613, 1518, 787, 754, 700.

MS (FAB): 241 (M+1).

元素分析 (C₁₃ H_{13.25} N₄ Oとして)

計算値 (%): C 54.62 H 4.67 N 19.60

測定値 (%): C 54.43 H 4.93 N 19.85

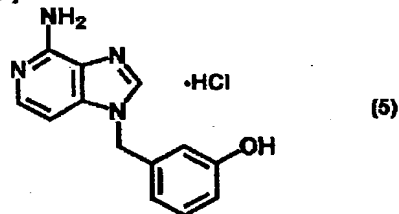
【0047】 実施例5

4-アミノ-1- (3-ヒドロキシベンジル) イミダゾ

[4,5-c] ピリジン

上記化合物 (5) を下記方法により合成した。

【化10】



【0048】 (a) 4-アミノ-1- (3-ベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジンの合成

実施例3 (a) と同様の方法により、4-アミノイミダゾ [4,5-c] ピリジン2塩酸塩300mg (1.45mmol) と3-ベンジルオキシベンジルプロミド402mg (1.45mmol) より4-アミノ-1- (3-ベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン281mg (0.849mmol) を得た。収率74%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 5.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.62 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.4, 7.8Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (d, J=5.9Hz, 1H).

IR (cm⁻¹): 1657, 1595, 1489, 1452, 1290, 1243, 770.

【0049】 (b) 4-アミノ-1- (3-ヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン塩酸塩の合成

実施例3 (b) と同様の方法により4-アミノ-1- (3-ベンジルオキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン200mg (0.605mmol) より4-アミノ-1- (3-ヒドロキシベンジル) イミダゾ [4,5-c] ピリジン塩酸塩119mg (0.430mmol) を得た。収率71%。

【0050】 mp: 265 °C (dec).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 5.48 (s, 2H), 6.63-6.76 (m, 3H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.72 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.57 (brs, 1H), 13.27 (brs, 1H).

IR (cm⁻¹): 1692, 1682, 1624, 1591, 1483, 1348, 756,

743.

MS (FAB): 241 (M+1).

元素分析 (C₁₅ H₁₃ Cl N₄ O として)

計算値 (%): C 56.42 H 4.73 N 20.24

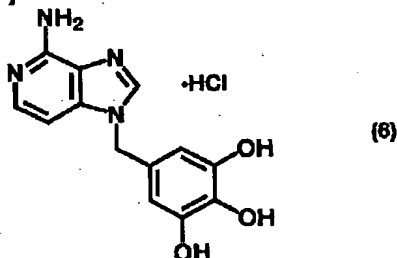
測定値 (%): C 56.17 H 4.47 N 20.47

【0051】実施例 6

4-アミノ-1-(3, 4, 5-トリヒドロキシベンジル)イミダゾ [4,5-c]ピリジン

上記化合物 (6) を下記方法により合成した。

【化11】



【0052】(a) 4-アミノ-1-(3, 4, 5-トリベンジルオキシベンジル)イミダゾ [4,5-c]ピリジンの合成

実施例 3 (a) と同様の方法により、4-アミノイミダゾ [4,5-c]ピリジン 2 塩酸塩 300mg (1.45mmol) と 3, 4, 5-トリベンジルオキシベンジルクロリド 225mg (0.965mmol) より 4-アミノ-1-(3, 4, 5-トリベンジルオキシベンジル)イミダゾ [4,5-c]ピリジン 362mg (0.668mmol) を得た。収率 46%

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 5.01 (s, 4H), 5.05 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.7 (s, 2H), 6.49 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 15H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (d, J=5.9Hz, 1H).

【0053】(b) 4-アミノ-1-(3, 4, 5-トリヒドロキシベンジル)イミダゾ [4,5-c]ピリジン塩酸塩の合成

実施例 3 (b) と同様の方法により 4-アミノ-1-(4-ベンジルオキシベンジル)イミダゾ [4,5-c]ピリジン 300mg (0.553mmol) より 4-アミノ-1-(3, 4, 5-トリヒドロキシベンジル)イミダゾ [4,5-c]ピリジン塩酸塩 18.7mg (0.060mmol) を得た。収率 11%。

【0054】mp: 209 °C.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 5.30 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 7.15 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.1 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.49 (brs, 2H), 8.54 (s, 1H), 13.03 (brs, 1H).

IR (cm⁻¹): 1684, 1460, 1038, 785.

MS (FAB): 272 (M+1).

元素分析 (C₁₅ H₁₃ Cl N₄ O₃ として)

計算値 (%): C 50.58 H 4.24 N 18.15

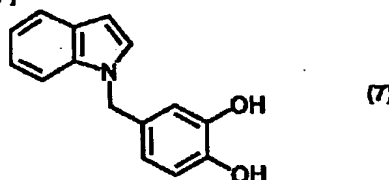
測定値 (%): C 50.32 H 4.34 N 18.23

【0055】実施例 7

1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)インドール

上記化合物 (7) を下記方法により合成した。

【化12】



【0056】(a) 1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)インドールの合成

水素化ナトリウム 200mg (5.0mmol) の THF 懸濁液 (5ml) に インドール 586mg (5.0mmol) の DMF 溶液 (15ml) を滴下し 2 時間攪拌した。3, 4-ジベンジルオキシベンジルクロリド 1.69g (5.0mmol) を加え、30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)インドール 1.71g (4.08mmol) を得た。収率 82%

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 5.03 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.63 (dd, J=2.0, 8.3Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 11H), 7.40 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 1H).

IR (cm⁻¹): 1522, 1433, 1325, 1272, 1139, 745, 731.

【0057】(b) 1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)インドールの合成

実施例 2 (c) と同様の方法により 1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)インドール 683mg (1.63mmol) より 1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)インドール 311mg (1.44mmol) を得た。収率 88%。

【0058】mp: 111.6-117.5 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 5.12 (brs, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.6 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.62 (dd, J=2.0, 8.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.79-7.18 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8Hz, 1H).

IR (cm⁻¹): 1526, 1450, 1288, 1193, 746.

MS (EI): 239.

元素分析 (C₁₅ H₁₃ NO₂ として)

計算値 (%): C 75.29 H 5.47 N 5.85

測定値 (%): C 75.04 H 5.61 N 5.86

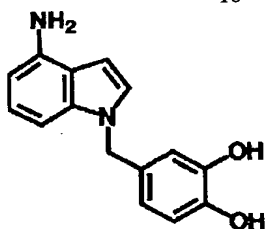
【0059】実施例 8

4-アミノ-1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)インドール

上記化合物 (8) を下記方法により合成した。

【化13】

15



(8)

【0060】(a) 1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-4-ニトロインドールの合成

実施例7(a)と同様の方法により4-ニトロインドール500mg(3.08mmol)より1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-4-ニトロインドール1.38g(2.96mmol)を得た。収率96%

¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 5.04(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.59(d, J=2.0Hz, 1H), 6.64(dd, J=2.0, 8.3Hz, 1H), 6.86(d, J=8.3Hz, 1H), 7.19(t, J=7.8Hz, 1H), 7.24-7.43(m, 12H), 7.50(d, J=8.3Hz, 1H), 8.13(d, J=8.3Hz, 1H).

IR(cm⁻¹): 1518, 1506, 1361, 1321, 1294, 1265, 737.

【0061】(b) 4-アミノ-1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)インドールの合成

実施例2(c)と同様の方法により1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-4-ニトロインドール1.00g(2.236mmol)より4-アミノ-1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)インドール274mg(1.08mmol)を得た。収率48%。

【0062】mp: 187.9-189.3 °C.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 5.08(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.14(d, J=6.8Hz, 1H), 6.53-6.53(m, 3H), 6.59(d, J=7.8Hz, 1H), 6.63(d, J=7.8Hz, 1H), 6.77(t, J=7.8Hz, 1H), 7.13(d, J=2.9Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.80(s, 1H).

IR(cm⁻¹): 1603, 1499, 1375, 1265, 1114, 743.

MS(EI): 254.

元素分析 (C₁₅ H₁₄ N₂ O₂ として)

計算値 (%): C 70.85 H 5.55 N 11.02

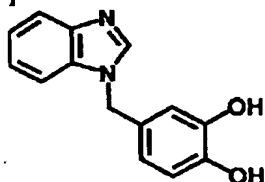
測定値 (%): C 70.62 H 5.66 N 10.80

【0063】実施例9

1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)ベンズイミダゾール

上記化合物(9)を下記方法により合成した。

【化14】



(9)

【0064】(a) 1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)ベンズイミダゾールの合成

16

実施例7(a)と同様の方法によりベンズイミダゾール354mg(3.00mmol)より1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)ベンズイミダゾール1.06g(2.52mmol)を得た。収率84%

¹H NMR(90MHz, CDCl₃, δ): 5.06(s, 2H), 5.14(s, 2H), 5.21(s, 2H), 6.71-6.74(m, 2H), 6.87(d, J=7.8Hz, 1H), 7.20-7.43(m, 13H), 7.82(d, J=7.8Hz, 1H), 7.85(s, 1H).

【0065】(b) 1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)ベンズイミダゾールの合成

実施例2(c)と同様の方法により1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)ベンズイミダゾール600mg(1.43mmol)より1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)ベンズイミダゾール259mg(1.08mmol)を得た。収率76%。

【0066】mp: 190.5-192.1 °C

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 5.29(s, 2H), 6.61-6.69(m, 3H), 7.14-7.22(m, 2H), 7.47-7.50(m, 1H), 7.62-7.65(m, 1H), 8.32(m, 1H), 8.92(brs, 1H).

IR(cm⁻¹): 1504, 1280, 1197, 750, 741.

元素分析 (C₁₄ H₁₂ N₂ O₂ として)

計算値 (%): C 69.99 H 5.03 N 11.66

測定値 (%): C 69.48 H 5.08 N 11.45

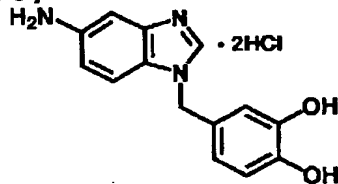
【0067】実施例10

5-アミノ-1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)ベンズイミダゾール2塩酸塩および6-アミノ-1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)ベンズイミダゾール2塩酸塩

上記化合物(10)および(11)を下記方法により合成した。

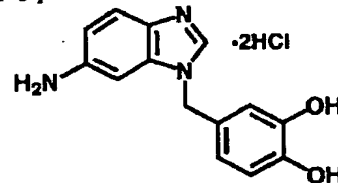
【0068】

【化15】



(10)

【化16】



(11)

【0069】(a) 1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-5-ニトロベンズイミダゾールおよび1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-6-ニトロベンズイミダゾールの合成

実施例7(a)と同様の方法により5-ニトロベンズイミダゾール321mg(1.97mmol)より1-(3, 4-ジベン

ジロキシベンジル) - 5- ニトロベンズイミダゾールと1- (3, 4- ジベンジルオキシベンジル) - 6- ニトロベンズイミダゾールの混合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより分離し、1- (3, 4- ジベンジルオキシベンジル) - 5- ニトロベンズイミダゾール337mg(0.73mmol)と1- (3, 4- ジベンジルオキシベンジル) - 6- ニトロベンズイミダゾール251mg(0.54mmol)を得た。収率84%。

【0070】1- (3, 4- ジベンジルオキシベンジル) - 5- ニトロベンズイミダゾール

¹H NMR(300MHz, CDCl₃, δ): 5.09(s, 2H), 5.16(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.67(d, J=2.1Hz, 1H), 6.72(dd, J=1.5, 6.6Hz, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.9Hz, 1H), 7.26-7.44(m, 10H), 8.02(s, 1H), 8.13(d, J=2.2, 6.7Hz, 1H), 8.72(d, J=2.2Hz, 1H).

IR(cm⁻¹): 1520, 1338, 1265, 1141, 741.

【0071】1- (3, 4- ジベンジルオキシベンジル) - 6- ニトロベンズイミダゾール

¹H NMR(300MHz, CDCl₃, δ): 5.09(s, 2H), 5.16(s, 2H), 5.28(s, 2H), 6.69(d, J=2.2Hz, 1H), 6.77(dd, J=2.2, 6.0Hz, 1H), 6.92(d, J=8.2Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 10H), 7.87(d, J=9.5Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.18-8.23(m, 2H).

IR(cm⁻¹): 1518, 1342, 1259, 1141, 735.

【0072】(b) 5- アミノ- 1- (3, 4- ジヒドロキシベンジル) ベンズイミダゾール2塩酸塩の合成

実施例3(b)と同様の方法により1- (3, 4- ジベンジルオキシベンジル) 5- ニトロベンズイミダゾール150mg(0.325mmol)より5- アミノ- 1- (3, 4- ジヒドロキシベンジル) ベンズイミダゾール65.8mg(0.266mmol)を得た。収率69%。

【0073】mp: 204.9-206.5 °C(dec.).

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆, δ): 5.43-5.47(m, 2H), 6.72-6.83(m, 3H), 7.08-7.43(m, 2H), 7.64-7.74(m, 1H), 9.42(s, 1H).

IR(cm⁻¹): 1531, 1444, 1303, 1238, 820.

MS(FAB): 256(M+1).

元素分析 (C₁₄ H₁₅ Cl₂ N₃ O₂ として)

計算値 (%): C51.24 H4.61 N12.80

測定値 (%): C50.93 H4.87 N12.49

【0074】(c) 6- アミノ- 1- (3, 4- ジヒドロキシベンジル) ベンズイミダゾール2塩酸塩の合成
実施例3(b)と同様の方法により1- (3, 4- ジベンジルオキシベンジル) 6- ニトロベンズイミダゾール150mg(0.325mmol)より6- アミノ- 1- (3, 4- ジヒドロキシベンジル) ベンズイミダゾール66.9mg(0.229mmol)を得た。収率71%。

ol)を得た。収率71%。

【0075】mp: 186.3-188.2 °C(dec.).

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆, δ): 5.425(s, 1H), 5.434(s, 1H), 6.67-6.76(m, 3H), 7.07-7.23(m, 2H), 7.63-7.72(m, 1H), 9.42-9.48(m, 1H).

IR(cm⁻¹): 1508, 1439, 1367, 1280, 1199, 816.

MS(FAB): 256(M+1).

元素分析 (C₁₄ H₁₅ Cl₂ N₃ O₂ として)

計算値 (%): C51.24 H4.61 N12.80

測定値 (%): C51.33 H4.84 N12.58

【0076】実施例11

血管内皮細胞からの接着分子発現抑制

接着分子発現量は間接蛍光抗体法で測定した。ゼラチンコートしたプラスチック製6穴プレートにヒト臍帯静脈内皮細胞を培養した。実施例1、2の化合物はジメチルスルホキシド、実施例3の化合物は精製水に溶解して培地中に添加した。10分間37℃に保った後、IL-1β 3 U/ml、もしくはTNF α 5ng/mlおよびIL-4 0.3 U/mlを培地に添加し、血管内皮細胞を刺激した。刺激後24時間後に細胞を回収し、1次抗体として抗ICAM-1抗体(84H10)、もしくは抗VCAM-1抗体(1G11)を2次抗体としてFITCラベル化マウスIgG抗体を反応させた。間接蛍光抗体法にてFACSscanを用いて10000個の細胞についてその蛍光強度を測定し、細胞表面の接着分子発現量とした。結果を表1~4に示す。

【0077】

【表1】

血管内皮細胞からのICAM-1発現抑制効果

化合物	刺激剤	相対蛍光強度 (ICAM-1発現量)
なし	なし	10.35
なし	IL-1β	135.25
実施例1の化合物(1μM)	IL-1β	75.69
実施例2の化合物(1μM)	IL-1β	74.04

【0078】

【表2】

血管内皮細胞からのICAM-1発現抑制効果

化合物	刺激剤	相対蛍光強度 (ICAM-1発現量)
なし	なし	61.45
なし	IL-1β	194.66
実施例3の化合物(100μM)	IL-1β	38.84

【0079】

【表3】

血管内皮細胞からのVCAM-1発現抑制効果

化合物	刺激剤	相対蛍光強度 (VCAM-1発現量)
なし	なし	4.41
なし	TNF α + IL-4	130.86
実施例1の化合物(30 μ M)	TNF α + IL-4	68.51
実施例2の化合物(30 μ M)	TNF α + IL-4	18.58

【0080】

【表4】

血管内皮細胞からのVCAM-1発現抑制効果

化合物	刺激剤	相対蛍光強度 (VCAM-1発現量)
なし	なし	7.95
なし	TNF α + IL-4	71.14
実施例3の化合物(30 μ M)	TNF α + IL-4	58.84

【0081】実施例12

血管内皮細胞からのケモカイン産生抑制

ゼラチンコートしたプラスチック製6穴プレートにヒト*

化合物(30 μ M)のIL-8産生抑制効果

化合物	刺激剤	IL-8濃度 (pg/ml)
なし	なし	検出限界以下
なし	IL-1 β	98170
実施例1の化合物(30 μ M)	IL-1 β	43580
実施例2の化合物(30 μ M)	IL-1 β	33410
なし	TNF α + IL-4	60440
実施例1の化合物(30 μ M)	TNF α + IL-4	6240
実施例2の化合物(30 μ M)	TNF α + IL-4	2630

【0084】実施例13

接触皮膚炎モデル

BALB/Cマウスの雌、7週齢を使用した。DAY-0、DAY-1に0.2%ジニトロフルオロベンゼン(DNF B)アセトン-オリーブ油(4:1)溶液をマウス背部に25 μ l塗布し、感作を行った。DAY-5に耳の厚さを測定後、被験化合物1mg/ear塗布を行い、直後に0.2%DNFB溶液を右耳介に塗布し、24時間後に耳の厚さを測定した。耳浮腫率、浮腫抑制率は、下式のように※

化合物の耳浮腫抑制率

化合物	抑制率(%)
実施例1の化合物	25.8*
実施例2の化合物	32.3**

*はstudent's t-testにおいて対照群に対し有意であることを示す。

(* p<0.05, ** P<0.01)

*臍帯静脈由来血管内皮細胞を培養した。実施例1、2の化合物はジメチルスルホキシドに溶解して培地中に添加した。10分間37℃に保った後IL-1 β 3 U/ml、もしくはTNF α 5 ng/mlおよびIL-4 0.3 U/mlを培地に添加し、血管内皮細胞を刺激した。

【0082】狙撃後24時間後に細胞培養上清を回収し、ヒトIL-8 ELISAキット(トーレ・フジバイオニクス)を用いてIL-8濃度を測定した。結果を表5に示す。

【0083】

【表5】

※に算出した。

【0085】耳浮腫率(%) = (惹起後の耳介の厚さ - 惹起前の耳介の厚さ) / 惹起前の耳介の厚さ \times 100
浮腫抑制率(%) = (化合物投与群の耳浮腫率 - 対照群の耳浮腫率) / 対照群の耳浮腫率 \times 100

結果を表6に示す。

【0086】

【表6】

【0087】

【発明の効果】本発明の化合物は、接着分子発現抑制作

用を有し、医薬、特に抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗アレルギー薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/12			C 0 7 D 209/12	
233/56			233/56	
235/08			235/08	
333/54			333/54	
471/04	1 0 5		471/04	1 0 5 C
495/04	1 0 5		495/04	1 0 5 A

(72)発明者 守屋 佳子
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

(72)発明者 田中 利明
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内